

Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

Probióticos em Idade Pediátrica:
Riscos, Benefícios e Recomendações

Ana Marta Fernandes Rego de Barros

Orientadora: Dr.^a Ermelinda Santos Silva

Porto, 2017

Probióticos em Idade Pediátrica:

Riscos, Benefícios e Recomendações

ESTUDANTE

Ana Marta Fernandes Rego de Barros

6.º Ano Profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

N.º de aluno: up201303118

Correio Eletrónico: barros.anamarta@gmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto; Rua de Jorge Viterbo Ferreira, n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

ORIENTADORA

Dr.ª Ermelinda Santos Silva

Licenciada em Medicina

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, Centro Materno-Infantil do Norte, no Centro Hospitalar do Porto

Professora Auxiliar Convidada do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	4
RESUMO	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUÇÃO	7
2. MICROBIOMA	8
3. DISBIOSE	10
4. RISCOS DO USO DE PROBIÓTICOS	11
5. BENEFÍCIOS DO USO DE PROBIÓTICOS	12
5.1 Gastroenterite Aguda	12
5.2 Diarreia Associada ao Uso de Antibióticos	12
5.3 Enterocolite Necrotizante	13
5.4 Cólica do Lactente	13
5.5 Obstipação	13
5.6 Doença Inflamatória Intestinal	14
5.7 Síndrome do Intestino Irritável	14
5.8 Infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	15
5.9 Doença Celíaca	15
5.10 Alergias	16
5.11 Infecção do Trato Urinário	16
5.12 Fibrose Cística	17
5.13 Infecções do Trato Respiratório	17
5.14 Esteato-Hepatite Não Alcoólica	18
5.15 Candidíase	18
5.16 Síndrome Metabólico	18
6. RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE PROBIÓTICOS EM IDADE PEDIÁTRICA	20
BIBLIOGRAFIA	25
ANEXOS	31

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ALT- Alanina aminotransferase

AST- Aspartato aminotransferase

DAA- Diarreia associada ao uso de antibióticos

DII- Doença Inflamatória Intestinal

ECCO- Organização Europeia de Crohn e Colite

EHNA- Esteato-Hepatite Não-Alcoólica

ESPGHAN- Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica.

GALT- tecido linfático associado ao intestino

IFN- γ - Interferão gama

IgA- Imunoglobulina A

IL- Interleucina

ITU- Infecção do trato urinário

LGG- Lactobacillus rhamnosus GG

NEC- Enterocolite Necrotizante

PAV- Pneumonia associada ao ventilador

RR- Risco relativo

SII- Síndrome do Intestino Irritável

UFC- Unidades formadoras de colónias

RESUMO

Introdução: os probióticos são, segundo a Organização Mundial de Saúde e a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura, microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício na saúde do hospedeiro. A estabilidade e composição da flora intestinal têm um papel vital na saúde e bem-estar do ser humano desde o momento do seu nascimento. A disbiose tem sido associada a várias doenças. A evidência comprova que os probióticos modulam a flora intestinal, tendo como potenciais mecanismos de ação a manutenção da mucosa, a modulação do sistema imunitário, efeitos neuromoduladores e promoção da homeostase epitelial.

Objetivo: rever a bibliografia actual sobre os riscos, benefícios e recomendações para o uso de probióticos em idade pediátrica.

Métodos: foi realizada uma pesquisa bibliográfica recorrendo à base de dados eletrónica *Pubmed-Medline*, tendo sido selecionados artigos publicados entre 2002 e 2017, em Inglês e Português.

Desenvolvimento: nas duas últimas décadas tem havido um crescente interesse na manipulação do microbioma intestinal com os probióticos. As estirpes mais estudadas são o *Lactobacillus rhamnosus G*, *Bifidobacterium lactis* e *Saccharomyces boulardii*. As primeiras *guidelines* para o uso de probióticos foram as da *European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* em 2008, no tratamento da gastroenterite aguda. Atualmente, os probióticos já mostraram benefícios na prevenção e tratamento de outras doenças gastrointestinais e extra-intestinais.

Conclusão: os probióticos são seguros e as suas complicações raras para a maioria da população. As principais recomendações para o seu uso em idade pediátrica são: tratamento da gastroenterite aguda, profilaxia da diarreia associada ao uso de antibióticos, profilaxia e tratamento da cólica do lactente, tratamento de manutenção da colite ulcerosa e profilaxia do eczema atópico. No entanto, são necessários mais estudos para a elaboração de recomendações definitivas que incluam a estirpe específica, a dose e a duração do tratamento.

Palavras-chave:

Probióticos; Pediatria; Microbioma; Colonização intestinal; Disbiose.

ABSTRACT

Introduction: According to the World Health Organization and the Food and the Agriculture Organization of the United Nations, probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a benefit on host's health. The stability and composition of the intestinal flora play a vital role in the health and well-being of the humans from the moment of his birth. Dysbiosis has been associated with several diseases. Evidence proves that probiotics modulate the intestinal flora, having as potential mechanisms of action the maintenance of the mucosa, modulation of the immune system, neuromodulatory effects and promotion of epithelial homeostasis.

Objectives: to review the current literature on the risks, benefits and recommendations for the use of pediatric probiotics.

Methods: a bibliographic research was performed using the Pubmed-Medline electronic database, and articles published between 2002 and 2017 were selected in English and Portuguese.

Development: In the last two decades, there has been a growing interest in the manipulation of the intestinal microbiome with probiotics. The most studied strains are *Lactobacillus rhamnosus* G, *Bifidobacterium lactis* and *Saccharomyces boulardii*. The first guidelines mentioning the use of probiotics were from European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition in 2008, for the treatment of acute gastroenteritis. Nowadays, probiotics have already shown benefits in the prevention and treatment of other gastrointestinal and extra-intestinal diseases.

Conclusion: Probiotics are safe and their complications rare for most of the population. The main recommendations for its use in pediatric age are: treatment of acute gastroenteritis, prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea, prophylaxis and treatment of infant colic, maintenance treatment of ulcerative colitis, and prophylaxis of atopic eczema. However, further studies are needed to develop definitive recommendations that include which specific strain, dose and duration of treatment should be applied.

Key-Words:

Probiotics; Pediatrics; Microbioma; Intestinal colonization; Dysbiosis.

1. INTRODUÇÃO

Os probióticos (pro: a favor de; bio: vida) são, segundo a Organização Mundial de Saúde e a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura, microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício na saúde do hospedeiro.⁽¹⁾ É de salientar que esta definição não faz referência à origem humana das estirpes usadas. Por convenção, são representados com base no seu género, espécie e designação alfanumérica, sendo um exemplo *Sacharomyces boulardii* CNCM I-754.⁽²⁾

Os probióticos estão disponíveis como fármacos, suplementos alimentares ou incorporados em produtos alimentares como o iogurte.⁽²⁾ Em geral, os produtos vendidos com fins medicinais tendem a apresentar melhor qualidade e padronização do que os probióticos usados como suplemento alimentar.⁽³⁾ Estes produtos encontram-se disponíveis sob várias fórmulas e podem conter um microrganismo ou uma mistura de espécies.⁽²⁾

Os probióticos mais estudados incluem as bactérias *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Bifidobacterium lactis* e a levedura *Saccharomyces boulardii*.⁽²⁾ Embora os comensais do intestino sejam frequentemente a fonte das estirpes probióticas, até estes estarem isolados, caracterizados e devidamente associados a um efeito na saúde, não podem ser denominados de probióticos.⁽⁴⁾

Os probióticos representam uma tentativa de corrigir a disbiose, já que repõem as bactérias em falta.⁽³⁾ O objetivo é estabilizar ou melhorar a homeostasia microbiana numa área do corpo e reduzir a invasão e colonização por patógenos.⁽⁵⁾ Assim, acredita-se que os probióticos mimetizam as funções do microbioma. Embora muitos dos seus mecanismos de ação sejam transversais entre o grupo, os benefícios comprovados são estirpe-específicos e não devem ser extrapolados para outros probióticos.⁽⁶⁾ Após o seu uso, os efeitos esperados podem ser de natureza preventiva ou curativa.

Segundo *Wang C et al*, os padrões do microbioma induzidos pelos probióticos revertem para o seu nível basal cerca de seis meses após cessação do consumo destes produtos.⁽⁷⁾

Na atualidade não existe uma dose padrão recomendada para cada probiótico.^(8,9) Na realidade a colonização intestinal promovida pelos probióticos depende de outros fatores para além da dose, tais como dieta habitual, consumo de leite, pH gástrico, motilidade intestinal e composição anterior da flora intestinal.⁽⁹⁾

2. MICROBIOMA

O microbioma humano é composto por bactérias, vírus (incluindo bacteriófagos), fungos, *archaea* e protozoários, por ordem decrescente de importância.⁽¹⁰⁾ As comunidades bacterianas são compostas por quatro filos dominantes – Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes e Proteobacteria (Tabela 1).^(10,11)

Tabela 1- Filos bacterianos dominantes no corpo humano.⁽¹¹⁾

Filo	Classe	Exemplos
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacterium; Streptomyces; Nocardia
Bacteroidetes	Bacteroidetes	Bacteroides; Prevotella
Firmicutes	Bacilli; Clostridia	Lactobacillus; Ruminococcus; Clostridium; Staphylococcus; Enterococcus; Faecalibacterium
Proteobacteria	Gammaproteobacteria; Betaproteobacteria	Escherichia; Pseudomonas

Cada local do corpo humano tem um microbioma distinto, com uma composição que reflete a sua estrutura e função.⁽¹⁰⁾ Sabe-se que o número de células microbianas no intestino humano é dez vezes superior ao número total de células eucarióticas do corpo humano.⁽¹²⁾ Na realidade, o microbioma humano representa 1-3% da massa total do indivíduo.⁽¹³⁾

A colonização inicial do intestino do recém-nascido define o microbioma para o resto da sua vida, já que este permanece relativamente estável na vida adulta.⁽³⁾ A microflora intestinal desenvolve-se gradualmente até atingir a estabilidade aos 3 anos de idade.^(9,10)

Evidências crescentes demonstram que o ambiente intra-uterino não é estéril, já que foram isoladas bactérias na cultura do mecônio, sangue do cordão umbilical, membranas fetais e líquido amniótico.⁽¹³⁾ A colonização inicial é influenciada por vários fatores como o tipo de parto, amamentação, sistema imunitário, genética materna, exposição ambiental e dieta antes e durante a gravidez.⁽³⁾

No parto vaginal, a colonização intestinal do recém-nascido começa com a inoculação oral do microbioma vaginal e intestinal materno.⁽³⁾ Assim que atravessa o canal do parto, o recém-nascido é inoculado por uma mistura de bactérias gram negativas, gram positivas, aeróbios e anaeróbios.⁽³⁾ A colonização inicial do trato gastrointestinal é realizada por bactérias aeróbias facultativas, incluindo *Escherichia spp*, *Enterococcus spp*, *Streptococcus* alfa hemolítico e *Staphylococcus spp*.^(2,5) Após as primeiras semanas de vida, estabelece-se um ambiente anaeróbio restrito, que inclui bactérias como Clostridia, Bacteroidetes e Bifidobacteria, sendo este último o principal constituinte do microbioma infantil.^(2,5)

Quanto ao impacto da amamentação, sabe-se que o leite materno contém bactérias intestinais, incluindo bifidobactérias.⁽³⁾ Para além disso, contém oligossacarídeos que estimulam o crescimento de *Bifidobacterium spp.*⁽¹¹⁾ Em geral, crianças alimentadas por leite materno têm uma maior diversidade do microbioma quando comparadas com aquelas alimentadas por leite de fórmula.⁽³⁾ Adicionalmente, foi demonstrado que as fezes das crianças alimentadas por leite materno contêm ácido acético.⁽⁹⁾ Este fator é importante pois limita o crescimento de Clostridia, Enterobacteria e Bacteroides e suporta o crescimento de Lactobacillus e Bifidobacteria.⁽⁹⁾

O microbioma infantil sofre uma dramática alteração após a introdução da alimentação sólida.⁽³⁾ Este período representa uma segunda janela de oportunidade para o desenvolvimento intestinal e imunitário.⁽³⁾ Os níveis de fibra, gordura e proteína animal são frequentemente citados como os principais modificadores do microbioma presentes na dieta humana.⁽³⁾ Embora a dieta afete a composição do microbioma intestinal a longo prazo (meses/anos), mudanças de curto-prazo (dias) não têm grande impacto na mesma.⁽¹⁰⁾

O microbioma tem como potenciais mecanismos de ação:

- Manutenção da integridade da mucosa: o microbioma representa uma fonte de estímulo para a produção endógena de muco, através dos lipossacarídeos e peptidoglicanos bacterianos.^(3,12,14) Para além disso, parece promover a angiogénese.⁽⁹⁾ Adicionalmente, certas bactérias como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *E.coli* diminuem as vias pró-apoptóticas relacionadas com os patógenos, aumentando a sobrevivência das células epiteliais intestinais.⁽⁹⁾
- Modulação do sistema imunitário: o microbioma tem um papel no desenvolvimento específico de células T reguladoras.⁽³⁾ Na presença de bactérias, os ácidos gordos de cadeia curta, como o propionato e butirato, promovem a diferenciação de progenitores de células T reguladoras, mantendo o balanço entre células T CD4+, Th1 e Th2.⁽³⁾

Na gravidez ocorre uma mudança do sistema imunitário materno com predomínio de células tipo Th2.⁽³⁾ Durante os primeiros meses de vida, o sistema imunitário da criança gradualmente aumenta a atividade Th1, restaurando o balanço das células T.⁽³⁾ O polissacárido A capsular do *B fragilis* é suficiente para causar esta mudança.⁽³⁾ Sem este balanço as células Th2 persistem, o que tem sido associado ao desenvolvimento de doenças atópicas como a asma.⁽³⁾

Adicionalmente, o microbioma estimula a formação de GALT (*gut-associated lymphoid tissue*).⁽³⁾ As células dendríticas, quando interagem com o polissacárido A bacteriano do comensal *B. fragilis*, estimulam o sistema imune adaptativo a produzir IgA, que por sua vez diminui a ativação do sistema imune inato.⁽³⁾ Isto permite aos comensais persistirem sem serem detetados pelo sistema imunitário.⁽³⁾ Assim, a promoção da secreção de IgA pelo GALT inibe potenciais antígenos e promove a tolerância a outros.⁽⁹⁾ A interação precoce entre a flora intestinal e o GALT parece crucial para o desenvolvimento apropriado da mucosa e do sistema imunitário.⁽¹²⁾

- Efeito anti-inflamatório: promove o aumento na produção de IL-10 (citocina anti-inflamatória) e a diminuição de citocinas pró-inflamatórias como IL-8 e IFN- γ .⁽³⁾ Sabe-se ainda que a microflora estimula a enzima imunossupressora indoleamina 2,3- dioxigenase.⁽¹⁰⁾
- Antagonismo a patógenos: adesão competitiva à mucosa e epitélio.⁽²⁾ Adicionalmente, estas bactérias competem pelos nutrientes disponíveis nos nichos ecológicos e produzem substâncias bacteriocinas, como defensinas e ácido acético.^(3,12) Para além disso, inibe a aderência de enteropatogenos, como *E. coli* O157:H7, porque estimula o epitélio a segregar péptidos antimicrobianos na camada mucosa.⁽³⁾
- Funções metabólicas: biossíntese de vitaminas do complexo B, como a cobalamina, tiamina e biotina, assim como de ácido fólico.^(5,10) Adicionalmente, está também envolvido na conversão luminal de substâncias como vitamina K1 a vitamina K2.⁽⁵⁾ É também responsável pela produção de ácidos gordos de cadeia curta e outros ácidos orgânicos, como o ácido láctico, que reduzem o pH e aumentam o efeito bacteriostático.⁽⁵⁾ Outra das principais funções da flora intestinal é a fermentação de resíduos alimentares não digeridos.⁽¹²⁾
- Estimulação da motilidade intestinal: em particular, *B. Bifidum* promove a produção de ácidos gordos de cadeia curta, que por sua vez aumentam o trânsito intestinal.^(9,15) Por outro lado, alguns produtos resultantes da fermentação bacteriana, como o formil-metionil-leucil-fenilalanina, estimulam o sistema nervoso entérico.⁽¹⁶⁾

3. DISBIOSE

A disbiose é a desestruturação da comunidade microbiana de uma área do corpo.^(5,17) Exemplos de disbiose incluem as alterações no ecossistema microbiano da boca associadas a cáries dentárias ou disbiose associada a vaginose bacteriana.⁽⁵⁾

Seguem-se dois exemplos de causas de disbiose:

- Parto por cesariana: neste tipo de parto, o microbioma inicial é dominado pelos microrganismos da pele da mãe e do ambiente, incluindo *Staphylococcus spp.*⁽³⁾ Assim, é menos diversificado e contém uma proporção reduzida de *Bifidobacterium* e *Bacteriodes spp.*^(2,4,5) Consequentemente, há um atraso da colonização intestinal e na ativação da imunidade Th1.⁽³⁾
- Antibióticos: sabe-se que o mecanismo de colonização intestinal é atrasado em recém-nascidos expostos a antibióticos logo após o nascimento.⁽⁹⁾ De facto, os antibióticos podem alterar drasticamente a composição do microbioma já que causam uma disrupção do balanço microbiano e permitem o crescimento de espécies potencialmente patogénicas, como o *Clostridium difficile*.^(2,3)

4. RISCOS DO USO DE PROBIÓTICOS

Em geral, os probióticos são descritos como seguros quando usados em crianças saudáveis e não existem interações medicamentosas documentadas.^(2,8,9) No entanto, os efeitos laterais são escassamente reportados nos ensaios clínicos, principalmente os efeitos a longo-prazo.^(18,19) A segurança dos probióticos deve ser considerada estirpe a estirpe.⁽⁵⁾

Os efeitos adversos mais comuns incluem flatulência e distensão abdominal, embora sejam tipicamente moderados e passageiros.⁽²⁾

Embora os probióticos sejam considerados seguros, permanecem algumas preocupações quanto ao seu uso. De forma geral, os probióticos devem ser utilizados com precaução em doentes imunocomprometidos e com risco elevado de infecções oportunistas, assim como em recém-nascidos prematuros.^(8,9,20) Para além disso, devem ser evitados em doentes com lesões extensas do trato gastrointestinal, síndrome do intestino curto, doença cardíaca estrutural e abdômen agudo.^(8,9,14)

Uma das inquietações associadas ao uso de probióticos é o risco de os microrganismos migrarem do intestino para a corrente sanguínea, causando bacteriemia por *Lactobacillus* ou fungémia por *Saccharomyces* em recém-nascidos, crianças imunodeprimidas ou com catéter venoso central.^(2,8,9) O risco estimado de bacteriemia por ingestão de probióticos com *Lactobacillus* é menor que 1 por 1 milhão e o de fungémia por *S. boulardii* de 1 por 5.6 milhões.⁽²⁾ Assim, os casos de infecções sistêmicas como efeito lateral de probióticos são raros, mesmo em recém-nascidos pretermo.⁽¹⁸⁾ De qualquer forma, um estudo considerou que recém-nascidos pretermo com peso inferior a 750 gramas devem ser considerados como um grupo de maior risco de sépsis.⁽²¹⁾

Existe ainda a preocupação de as estirpes de probióticos poderem transferir genes resistentes a antibióticos para agentes patógenos.^(6,9) Por exemplo, o *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 não é atualmente utilizado por ter potencial de transferência de resistência a tetraciclina e lincomicina.⁽²²⁾ Existe pouca evidência de que com os probióticos utilizados atualmente este seja um problema significativo *in vivo*, embora pareça haver maior risco com *enterococcus* do que com *lactobacillus* e bifidobactérias.^(14,23)

5. BENEFÍCIOS DO USO DE PROBIÓTICOS

5.1 Gastroenterite Aguda

A eficácia dos probióticos no **tratamento** da gastroenterite aguda está comprovada. Os probióticos reduzem tanto a duração dos sintomas, em 24 horas, como o risco de complicações.^(24,25) Um estudo recente com *S. boulardii* observou a diminuição da frequência de dejeções a partir do terceiro dia de tratamento com probióticos.⁽²⁶⁾ Outro estudo demonstrou que quando mais cedo for iniciada a terapêutica com probióticos melhor serão os resultados.⁽²⁷⁾ De uma forma geral, a sua eficácia parece ser maior no tratamento da gastroenterite a Rotavírus do que por outras etiologias.^(24,28) Há ainda poucos estudos efetuados com *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 e *Lactobacillus acidophilus* LB, e a utilização do *Enterococcus faecium strain* SF68 está associada ao risco de transmissão de plasmídeos resistentes à vancomicina.⁽²⁵⁾

Quanto ao papel dos probióticos na **prevenção** da gastroenterite aguda existem alguns estudos a favor do seu uso em crianças saudáveis.⁽¹⁹⁾ Um exemplo é o estudo de *Gutierrez-Castrellon et al*, onde foi observada uma redução nos episódios de diarreia e de infeções respiratórias após administração de *L. reuteri* DSM 17938 durante 3 meses em crianças a frequentar creches.⁽²⁹⁾ Numa meta-análise de 2011 a administração de LGG em crianças hospitalizadas mostrou ter potencial de redução de infeções nosocomiais, incluindo a gastroenterite por Rotavírus (RR 0,37), quando comparado com um placebo.⁽³⁰⁾ No entanto, a administração de *L. reuteri* DSM 17938 não mostrou afetar a incidência das mesmas.⁽³¹⁾

Para a diarreia do viajante, na idade pediátrica, a eficácia dos probióticos como medida preventiva ainda não está comprovada. Em adultos, dependendo da localização geográfica, parece ser vantajosa a utilização de *L. rhamnosus* GG, *L. casei* SN.114001 e *S. boulardii*.⁽³²⁾

5.2 Diarreia Associada ao Uso de Antibióticos

A diarreia associada ao uso de antibióticos (DAA) ocorre em 10-40% das crianças após administração de antibióticos de largo-espetro.⁽²⁴⁾ A bactéria *C. difficile* é um agente tipicamente ligado à DAA.⁽²⁴⁾ Curiosamente, o apêndice parece ser um local de residência do microbioma que fornece proteção contra *C. difficile*, já que se demonstrou haver um aumento da recorrência da infeção causada por esta bactéria em indivíduos apendicetomizados.⁽³³⁾

Das meta-análises realizadas, 3 reportam uma redução relevante da incidência de DAA em crianças a receber probióticos (RR de 50% ou mais).⁽³⁴⁻³⁶⁾ Uma revisão de 2013 da Cochrane, que analisou especificamente o uso de probióticos na **prevenção** de diarreia associada ao *C. difficile*, mostrou o mesmo efeito (RR 0.37).⁽³⁷⁾ As estirpes mais efetivas são o LGG e *S. boulardii* em doses superiores a 10⁵ UFC/dia.⁽²⁴⁾

Quanto ao seu papel no **tratamento** da DAA, não existe bibliografia revelante sobre o tema que não esteja relacionada ao *C. difficile*.⁽²⁴⁾ Ainda que haja um papel promissor

do uso de probióticos para este fim nos adultos, a evidência é limitada quando à sua utilidade em idade pediátrica.⁽²⁴⁾

5.3 Enterocolite Necrotizante

A enterocolite necrotizante (NEC) é uma doença inflamatória severa e potencialmente fatal que afeta recém-nascidos pretermo. O papel do microbioma na fisiopatologia desta doença ainda não está bem definido. No entanto, os probióticos têm sido propostos como medida preventiva, essencialmente pela sua capacidade de melhorar a permeabilidade da mucosa intestinal e antagonizar patógenos.⁽⁹⁾

Os efeitos benéficos dos probióticos na **prevenção** desta patologia foram corroborados em vários estudos clínicos randomizados e em meta-análises.^(38–41) A análise mais recente da Cochrane em 2014 confirmou uma redução da incidência de NEC severa (estadio II a III, RR 0.43) e da mortalidade por qualquer causa em recém-nascidos pretermo (RR 0.65).⁽³⁸⁾ Bernardo *et al* demonstraram também uma redução no tempo até reintrodução alimentar e redução do tempo de hospitalização.⁽³⁹⁾ Um estudo de 2015 observou que a combinação de *L. acidophilus* com *B. bifidum* obteve mais benefícios do que cada estirpe isoladamente ou que outras combinações.⁽⁴²⁾

5.4 Cólica do Lactente

A disbiose parece alterar a motilidade intestinal e a produção de gás, podendo originar cólica/ dor abdominal.⁽⁴³⁾ Um estudo recente mostrou que lactentes com cólica têm um microbioma com menor diversidade e estabilidade nas primeiras semanas de vida, tendo por exemplo níveis mais elevados de *E. coli*.^(44,45)

A administração de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 parece reduzir o tempo de choro em lactentes com cólica alimentados por leite materno.⁽⁴³⁾ Em lactentes alimentados por leite de fórmula o papel dos probióticos ainda não é claro.⁽⁴³⁾

Uma meta-análise de 2014 relata que a administração de *L reuteri* DSM 17938 reduziu o tempo de choro ao 21º dia em aproximadamente 43 minutos por dia.⁽⁴⁶⁾ Este efeito foi observado em lactentes alimentados exclusivamente ou predominantemente por leite materno.⁽⁴⁶⁾ Em 2015, *Indrio et al* observaram que a administração diária de *L reuteri* DSM 17938 pode ser útil como medida preventiva já que no terceiro mês de administração a redução do tempo de choro foi de 33 minutos/dia.⁽⁴⁷⁾ A dose proposta para a administração deste probiótico é de 10⁸ UFC por dia.⁽⁴⁵⁾ Estudos com LGG não obtiveram efeito no tempo de choro.⁽⁴³⁾

5.5 Obstipação

Tem sido sugerido que a microflora afeta a motilidade intestinal por alterar a consistência das fezes e a secreção e absorção de água e eletrólitos.⁽⁴⁸⁾ Adicionalmente, influencia a contração das células musculares lisas.⁽⁴⁸⁾

Em adultos já foram demonstrados os efeitos benéficos dos probióticos no tratamento da obstipação, havendo algumas sugestões de estirpes e dosagens a utilizar (*Lactobacillus casei* Shirota $0.5-5 \times 10^9$ UFC e *E. coli* Nissle 1917 6.5×10^9 UFC).⁽⁴⁹⁾

Em crianças, os estudos têm-se revelado bastante heterogêneos e com resultados contraditórios.⁽⁵⁾ Não foram encontrados benefícios no uso de estirpes probióticas isoladamente.⁽⁴⁸⁾ No entanto, um estudo de *Sadeghzadeh et al.* utilizaram uma combinação de sete probióticos juntamente com lactulose e obteve como resultado uma melhoria da frequência e consistência de dejeções ao final de quatro semanas.⁽⁵⁰⁾

5.6 Doença Inflamatória Intestinal

O uso de probióticos tem sido sugerido na doença inflamatória intestinal (DII), essencialmente pelo seu papel anti-inflamatório e modulador da barreira mucosa intestinal.⁽⁵¹⁾ A disbiose com *Bifidobacterium spp.*, *Akkermansia muciniphilia* e *Faecalibacterium prausnitzii* confere um particular risco de desenvolver DII.⁽³³⁾

Embora a evidência permaneça limitada, há estudos que demonstram o efeito dos probióticos no **tratamento** de manutenção da colite ulcerosa. Um deles é o de *Miele et al.*, onde a suplementação com VSL#3 (alta concentração de oito estirpes: *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis* e *Streptococcus thermophilus*) foi mais efetiva que o placebo na manutenção da remissão (92.8% vs 36,4%), quando administrado em conjunto com o tratamento padrão da colite ulcerosa.⁽⁵²⁾ Para além disso, houve uma menor taxa de recidiva nestes doentes.⁽⁵²⁾

Quanto à doença de Crohn, atualmente nenhum dos probióticos testados provou ter sucesso no tratamento desta doença.^(51,53)

5.7 Síndrome do Intestino Irritável

O microbioma tem demonstrado importância crescente na fisiopatologia do síndrome do intestino irritável (SII), pelo reconhecimento da sua interação no eixo microbioma-intestino- sistema nervoso central e influência na dor e comportamento emocional.⁽⁵⁴⁾ De facto, a estirpe *L. reuteri* tem como alvo os nervos sensitivos do sistema nervoso entérico, alterando a perceção da dor e a motilidade intestinal.⁽¹¹⁾

Guandalini estudou o efeito da mistura de probióticos VSL#3 em crianças e adolescentes com SII.⁽⁵⁵⁾ Os resultados demonstraram que estes doentes melhoram significativamente a dor abdominal, assim como a flatulência e qualidade de vida.⁽⁵⁵⁾ Este autor não encontrou nenhuma diferença no padrão das fezes.⁽⁵⁵⁾ Outros estudos demonstraram o efeito da suplementação isolada de *L. rhamnosus* e *L. reuteri* na intensidade da dor abdominal e no sucesso do tratamento padrão (RR 1.5)^(15,54), assim como com misturas de Bifidobacterias.^(56,57) *Giannetti et al* observaram que o efeito da estirpe *L. reuteri* DSM 17938 na dor abdominal persistiu mesmo com a remoção do probiótico, indicando um efeito duradouro desta suplementação.⁽⁵⁴⁾

5.8 Infecção por *Helicobacter pylori*

A infecção por *H. pylori* permanece um problema devido às taxas de erradicação insatisfatórias e ao aumento de resistência aos antibióticos utilizados.^(2,20)

Estudos em vivo demonstraram que *L. acidophilus* LB e *Bifidobacterium* associados à terapia tripla padrão têm um efeito agonista.^(5,49) As estirpes probióticas afetam negativamente o crescimento do *H. pylori*, já que inibem a adesão patógena e diminuem a atividade da urease (essencial para o crescimento desta bactéria em ambiente ácido).^(5,49,58) Os probióticos por si só não erradicam o *H. pylori* mas reduzem a sua colonização no estômago e protegem contra as lesões gástricas.^(5,58) É de salientar que os seus efeitos inibitórios sobre o *H. pylori* desaparecem assim que a administração dos probióticos é interrompida.⁽⁵⁸⁾

De forma geral, as revisões sistemáticas têm mostrado que a suplementação com probióticos melhora as taxas de erradicação e/ou reduz os efeitos secundários do tratamento para esta infecção (DAA, epigastralgia, náuseas e vômitos).⁽²⁰⁾ Uma meta-análise de 2016 observou um aumento significativo da taxa de erradicação em crianças após suplementação com *Lactobacillus*, independentemente de esta se realizar antes, durante ou após a terapia com antibióticos (RR = 1.24).⁽⁵⁹⁾ É de salientar que embora alguns estudos mostrem um aumento da taxa de erradicação em 17%, estes continuam a não atingir o nível desejado de sucesso ($\geq 90\%$).⁽⁶⁰⁾

5.9 Doença Celíaca

Um estudo de 2017 demonstrou que uma dieta isenta de glúten influencia o microbioma intestinal ao reduzir a colonização por *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, com consequente aumento de *E. coli* e *Enterobacteriaceas*.⁽⁶¹⁾ Como a dieta sem glúten é a base do tratamento da doença celíaca, o uso racional de probióticos foi proposto com o objetivo de estabilizar a microflora intestinal.⁽⁶²⁾

Um dos estudos pioneiros sobre o papel dos probióticos na doença celíaca foi o de *Olivares et al.*⁽⁶³⁾ O autor observou que a suplementação com *Bifidobacterium longum* durante três meses reduziu significativamente o número de *Bacteroides fragilis* e a inflamação intestinal (diminuição de IgA nas amostras de fezes).⁽⁶³⁾

Para além disso, a suplementação de probióticos nos doentes a fazer restrição de glúten mostrou-se efetiva a diminuir a frequência de diarreia para menos de metade, em comparação com o grupo que só faz restrição dietética.⁽⁶²⁾

Adicionalmente, a *Pseudomonas aeruginosa* poderá representar uma ferramenta no tratamento da doença celíaca. *Wei G et al* conduziram um estudo para testar o potencial desta bactéria em degradar o glúten e demonstrou um possível papel terapêutico da pseudolisina (lasB) produzida por esta estirpe.⁽⁶⁴⁾

5.10 Alergias

O reconhecimento da interação entre o microbioma intestinal e as células do sistema imunitário, como a inibição de células Th2 e produção de IgA, levou a que os probióticos fossem propostos para o tratamento da atopia.^(3,9,65) Foi observado que crianças com alergias têm maior níveis intestinais de Clostridia e menores de Bifidobacteria.⁽⁴⁹⁾ Para além disso, a maior colonização pelo *Clostridium spp*, particularmente pelo *C difficile*, em crianças alimentadas por leite de fórmula tem sido associado a risco de desenvolver eczema atópico.⁽¹¹⁾

A utilização de probióticos como **medida preventiva** diminuiu o risco de desenvolver eczema atópico (RR 0.81), mas nenhuma diferença foi encontrada na incidência da asma, rinite alérgica ou alergias alimentares.^(66–68) Elazab estudou o efeito da administração precoce de probióticos nas doenças alérgicas e observou uma diminuição dos níveis de IgE em crianças (redução média de -7.59 U/mL).⁽⁶⁹⁾ O LGG é a única estirpe probiótica com resultados reproduzíveis, mas a metodologia ideal da sua administração ainda não está esclarecida.⁽²⁰⁾ Um estudo observou que uma mistura de probióticos (lactobacilos e bifidobacteria) é mais efetiva que estirpes isoladas.⁽⁶⁷⁾

Quanto ao seu papel no **tratamento** destas patologias, um estudo observou uma redução dos sintomas e uma melhoria da qualidade de vida apenas em doentes com rinite alérgica suplementados com probióticos.⁽⁷⁰⁾ No entanto, muitos estudos revelaram resultados negativos.^(5,71)

5.11 Infecção do Trato Urinário

A infecção do trato urinário (ITU) é a principal infecção bacteriana na infância, sendo a origem dos uropatógenos da ITU não complicada a microflora intestinal.⁽⁷²⁾ A profilaxia com baixa dose de antibióticos, especialmente em crianças com refluxo vesicoureteral, tem-se tornado controversa devido às taxas emergentes de resistências a antibióticos.⁽⁷²⁾

O uso profilático dos probióticos para este fim já foi comprovado em adultos, sendo que as estirpes LGG e *L. rhamnosus* parecem ser efetivas na colonização e proteção do trato urogenital.⁽⁷²⁾

Um estudo de 2016 analisou o efeito do *Lactobacillus* na profilaxia da recorrência de pielonefrite em crianças com tratos urinários de morfologia normal.⁽⁷³⁾ A suplementação com probióticos foi mais efetiva do que não realizar profilaxia (8,2% de recorrência vs 26,6%) e mostrou-se tão eficaz como a profilaxia com cotrimoxazol.⁽⁷³⁾ O efeito preventivo foi especialmente eficaz em rapazes, provavelmente pela maior prevalência de ITU neste sexo.⁽⁷³⁾ Para além disso, o uso de probióticos neste estudo não aumentou as taxas de resistência da *E.coli*.⁽⁷³⁾ Outro estudo demonstrou que a profilaxia com *lactobacillus* é efetiva na prevenção da ITU recorrente em crianças com refluxo vesicoureteral persistente.⁽⁷⁴⁾

5.12 Fibrose Cística

Os probióticos têm potencial benéfico em doentes com fibrose cística. Sabe-se que a disbiose intestinal está associada aos seus sintomas gastrointestinais e às exacerbações respiratórias em doentes que usam antibióticos recorrentemente.⁽⁷⁵⁾ Sabe-se que as exacerbações pulmonares estão associadas ao aumento de patógenos, como enterobactérias, e à diminuição de espécies comensais, como bifidobactéria.⁽⁷⁵⁾

Uma meta-análise recente observou que o uso de probióticos LGG, *L. reuteri* e misturas de estipes têm mostrado estabilizar a microflora intestinal com consequente melhoria dos sintomas gastrointestinais, diminuição dos níveis de calprotectina fecal (marcador inflamatório intestinal) e redução do número de exacerbações pulmonares (RR 0.25)⁽⁷⁵⁾. *Bruzzese et al* mostraram também a diminuição das taxas de hospitalização e aumento do peso corporal.⁽⁷⁶⁾

5.13 Infecções do Trato Respiratório

Apenas alguns estudos estão disponíveis acerca do efeito benéfico dos probióticos nas infecções do trato respiratório em idade pediátrica.⁽⁹⁾

Santagati et al estudaram diferentes bacteriocinas produzidas pelo *Streptococcus* α -hemolítico que inibem patógenos gram negativos. Um exemplo é o *Streptococcus salivarius* 24SMB que é um forte produtor de bacteriocinas inibidoras de *Streptococcus pneumoniae*.⁽⁷⁷⁾

Em 2014, *Leyer et al* estudaram o efeito da suplementação diária com probióticos: um grupo com a estirpe *L. acidophilus* e outro com uma combinação de *L. acidophilus* e *B. animalis lactis*.⁽⁷⁸⁾ Observaram uma redução da incidência de febre em 53,0% e 72,7%, respetivamente, e de tosse em 41,4% e 32,1%.⁽⁷⁸⁾ Para além disso, observaram uma diminuição do uso de antibióticos, relativamente ao placebo, em cerca de 76%, assim nos dias de absentismo.⁽⁷⁸⁾ Outro estudo demonstrou que a duração dos episódios passou de 5,6 dias (placebo) para 4,7 dias após suplementação de leite com a estirpe LGG.⁽⁷⁹⁾ Para além disso, alguns estudos observaram uma redução na ocorrência de novos episódios.⁽⁸⁰⁾

Outro ponto que tem sido discutido é o papel dos probióticos na pneumonia associada ao ventilador (PAV). Em adultos, ainda não foi comprovado o efeito dos probióticos na redução da incidência de PAV.⁽⁸⁾ Embora limitada, a evidência mostrou um atraso no desenvolvimento desta entidade nos grupos que receberam suplementação.⁽⁸⁾ Um estudo de 2015, reportou uma diminuição de 31% na incidência de PAV após suplementação bi-diária durante sete dias com probióticos (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus thermophilus*) desde o primeiro dia na unidade de cuidados intensivos.⁽⁸¹⁾

Embora alguns estudos tenham mostrado eficácia dos probióticos na redução da severidade dos sintomas e recorrências de infecções do trato respiratório, mais estudos são necessários para definir estirpes, dose e regimes de administração.⁽⁸⁰⁾ A maioria da literatura obteve resultados com as estirpes LGG e *L. reuteri*.⁽¹⁴⁾ De qualquer forma,

mesmo a menor redução da incidência de infecções respiratórias terá impacto em termos de morbidade e custos, podendo esta abordagem ser bastante útil no futuro.⁽⁸²⁾

5.14 Esteato-Hepatite Não Alcoólica

A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) tornou-se a causa mais comum de doença hepática crônica em crianças do mundo ocidental. A severidade da esteatose hepática é afetada pela permeabilidade da mucosa intestinal e pelo sobrecrecimento bacteriano.⁽⁸³⁾ Assim, a modulação do microbioma por probióticos tem sido sugerida como terapia da EHNA, principalmente pelos seus efeitos anti-inflamatórios.⁽⁸³⁾

Alisi et al observaram que a suplementação com VSL#3 associada a alterações no estilo de vida melhorou significativamente o índice de massa corporal e a medição de esteatose por ecografia.⁽⁸⁴⁾ Em conjunto com outros estudos, demonstraram um efeito promissor dos probióticos na inflamação hepática e na fibrose associada a EHNA pediátrica.^(84,85) Outro estudo observou que após intervenção com uma mistura de estirpes probióticas, os níveis de ALT diminuíram de 32.8 para 23.1 U/L e AST de 32.2 para 24.3 U/L.⁽⁸⁶⁾ Adicionalmente, os níveis de colesterol, lipoproteína C de baixa densidade e triglicéridos, assim como o perímetro abdominal, diminuíram.⁽⁸⁶⁾

5.15 Candidíase

A candidíase representa 10-20% das infecções sistêmicas das unidades de cuidados intensivos pediátricas, com consequente aumento significativo na morbimortalidade.⁽⁵⁾

Oncel et al compararam o efeito profilático do *L. reuteri* e nistatina em relação à colonização e infecção por candida em recém-nascidos de baixo peso.⁽⁸⁷⁾ Os autores observaram que o probiótico foi tão efetivo como o antifúngico.⁽⁸⁷⁾ Adicionalmente o grupo suplementado com probióticos obteve uma menor incidência de sépsis, intolerâncias alimentares e hospitalização quando comparados com o grupo a receber nistatina.⁽⁸⁷⁾ Outro estudo concluiu que a suplementação por uma semana com uma mistura de estirpes (*L. acidophilus*, *L. rhamnosum*, *B. longum*, *B. bifidum*, *S. boulardi* e *S. thermophilus*) diminuiu em 34,5% a prevalência da colonização intestinal por candida e em quase 50% na incidência de candidúria.⁽⁸⁸⁾

No entanto, poucos estudos demonstraram que os probióticos conseguem impedir o crescimento e colonização de candida em recém-nascidos, permanecendo o seu papel incerto.^(5,89)

5.16 Síndrome Metabólico

Sabe-se que em crianças com elevado índice de massa corporal a microflora intestinal se encontra com altas concentrações de *Bacteroides fragilis* e baixas de *Staphylococcus*.⁽⁴⁹⁾

Existem poucos estudos sobre o uso de probióticos em doentes com excesso de peso ou obesas.⁽⁵⁾ Ainda assim, parece que a administração de *L. gasseri* em doentes obesos e com diabetes *mellitus* tipo 2 reduz o índice de gordura (visceral e subcutânea) e de massa corporal.⁽⁵⁾ Além disso, *Andreasen et al* demonstrou que a administração de *Lactobacillus spp.* afeta positivamente a sensibilidade à insulina.⁽⁹⁰⁾

6. RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE PROBIÓTICOS EM IDADE PEDIÁTRICA

Atualmente, os probióticos estão incluídos ou propostos em virtualmente todas as áreas da saúde humana, particularmente na infantil.⁽¹⁷⁾ Os critérios para o uso de probióticos encontram-se descritos na tabela 2.

Tabela 2- Critérios para o uso de probióticos

Critérios para o uso de probióticos, adaptado por <i>Borchers et al.</i>⁽⁹¹⁾
O microrganismo deve estar completamente identificado: gênero, espécie e estirpe.
Não deve ter toxicidade nem estar associado a doenças ou a transferência de genes de resistência a antibióticos.
Deve ser viável e estável no trato gastrointestinal e resistente aos ácidos biliares e enzimas digestivas.
Devem produzir uma resposta no hospedeiro ao aderir à mucosa intestinal.
Deve permanecer viável após processamento e armazenamento.
Deve produzir substâncias antimicrobianas e ser antagonista das bactérias patogênicas.
Deve estar documentado e validado o seu efeito para a saúde.

As primeiras *guidelines* para o uso de probióticos foram as da ESPGHAN em 2008, no tratamento da gastroenterite aguda.⁽⁹²⁾ Atualmente, os probióticos foram sugeridos como adjuvantes no tratamento e prevenção de várias doenças (Tabela 3, em anexo).

6.1 Gastroenterite Aguda

O tratamento da gastroenterite aguda é a indicação *major* para o uso de probióticos em idade pediátrica. A *guideline* da ESPGHAN 2014 recomenda⁽²⁵⁾:

- LGG (10^{10} UFC/dia durante 5-7 dias) e *S. boulardii* (250-750mg/dia durante 5-7 dias) - recomendação forte.
- *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 e *Lactobacillus acidophilus* LB – recomendação fraca.
- *Enterococcus faecium* strain SF68 - fortemente desaconselhado.

Como prevenção da gastroenterite aguda, a ESPGHAN considera que há escassez de evidência a favor dos probióticos. A Academia Americana de Pediatria considera que o uso profilático dos probióticos pode ser benéfico em determinadas circunstâncias, como em crianças hospitalizadas por longos períodos de tempo.⁽²⁴⁾

6.2 Diarreia Associada ao Uso de Antibióticos

Há evidência sólida de que os probióticos podem ser eficazes na redução da DAA, no entanto ainda não estão incluídos nas recomendações oficiais. As decisões poderão ser tomadas caso a caso.

6.3 Enterocolite Necrotizante

Há uma crescente evidência de que os probióticos podem ter um papel na prevenção de NEC e na redução da mortalidade em recém-nascidos pretermo, principalmente nos que têm peso ao nascer superior a 1000g.^(18,24) Embora se considere uma das promissoras indicações para o uso de probióticos, atualmente as *guidelines*, incluindo as da ESPGHAN, não recomendam o seu uso por rotina em recém-nascidos pretermo.^(24,93) Um dos principais motivos é o facto de não haver ainda um protocolo definido com estirpe, dose e tempo de administração.

6.4 Cólica do Lactente

Atualmente, existem *guidelines* americanas com recomendações nível 1a para utilização de *L. reuteri* DSM 17938 para prevenção e 1b para o tratamento da cólica do lactente.⁽²⁾ Em lactentes alimentados por leite de fórmula o papel dos probióticos ainda não é claro.⁽⁴³⁾ Como esta entidade não dispõe de uma terapêutica efetiva, a utilização de *L. reuteri* DSM 17938 pode ser uma opção a discutir caso a caso e com os cuidadores.

6.5 Obstipação

Atualmente há falta de evidência que justifique a recomendação do uso de probióticos em crianças com obstipação.^(20,48)

6.6 Doença Inflamatória Intestinal

De acordo com as *guidelines* atuais da ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) e ESPGHAN, VSL#3 e *Escherichia coli* Nissle 1917 podem ser considerados efetivos no tratamento de manutenção da colite ulcerosa, embora estas recomendações sejam baseadas em evidência limitada.⁽⁹⁴⁾ Esta terapia pode ser considerada em crianças com colite ulcerosa moderada intolerantes a 5-ASA ou como adjuvante quando a doença se mantém ativa mesmo com terapia otimizada.⁽⁹⁴⁾

Segundo as *guidelines* da ECCO e da ESPGHAN não existe evidência suficiente que sugira o efeito benéfico dos probióticos na indução e manutenção da remissão da doença de Crohn.^(51,53)

6.7 Síndrome do Intestino Irritável

Atualmente a evidência que recomenda o uso de probióticos no tratamento da SII é limitada, embora com resultados promissores do uso de LGG e VSL#3 na diminuição da intensidade da dor abdominal.

6.8 Infecção por *Helicobacter pylori*

A evidência do papel dos probióticos no tratamento da infecção por *H. pylori* em idade pediátrica permanece limitada, embora seja já evidente que a adição de probióticos como *S. boulardii* reduza o risco de DAA nos doentes a realizar terapia tripla.⁽⁶⁰⁾

6.9 Doença Celíaca

Atualmente não existem recomendações que indiquem o uso de probióticos como tratamento adjuvante da doença celíaca.⁽⁴⁹⁾ No entanto, estes têm um papel promissor já que está provada a presença de disbiose nestes doentes.

6.10 Alergias

Em 2015, as *guidelines* da WAO (World Allergy Organization) sugeriram o uso de probióticos em: mulheres grávidas no terceiro trimestre com alto risco de terem filhos com alergias; mulheres a amamentar crianças com alto risco de desenvolverem alergias; crianças com alto risco de desenvolverem alergias.⁽⁶⁶⁾ O alto risco de desenvolver alergias é dado por um familiar próximo com história de rinite alérgica, asma, eczema ou alergias alimentares.⁽⁶⁶⁾

Não há evidência atual que suporte a recomendação do uso de probióticos no tratamento de doenças alérgicas já que muitos estudos se revelaram negativos.^(5,71)

6.11 Infecções do Trato Urinário

A evidência do papel dos probióticos na diminuição da recorrência de ITU é crescente, tendo um papel cada vez mais relevante na era dos microrganismos resistentes a antibióticos.⁽⁷²⁾ No entanto, existem poucos estudos realizados em idade pediátrica, sendo necessária mais investigação para elucidar qual o regime e a estirpe ideal para este fim. Atualmente, o seu uso não está recomendado.

6.12 Fibrose Cística

A evidência atual é limitada no que diz respeito à recomendação do uso de probióticos em crianças com fibrose cística. Embora tenham um efeito promissor é necessário definir qual a estirpe, dose, momento de administração, entre outros aspetos.

6.13 Infecções Do Trato Respiratório

Embora alguns estudos tenham mostrado eficácia na administração na redução da severidade dos sintomas e recorrências de infecções do trato respiratório, o seu uso rotineiro não é recomendado e mais estudos são necessários para definir estirpes, dose e regimes de administração.⁽⁸⁰⁾

6.14 Esteato-Hepatite Não-Alcoólica

A evidência disponível não é suficiente para confirmar os benefícios dos probióticos na gestão da ENHA pediátrica, não estando o seu uso recomendado atualmente.^(85,86)

6.15 Candidíase

A evidência permanece limitada, não sendo recomendado o uso de probióticos para a prevenção da candidíase invasiva.^(5,89)

6.16 Síndrome Metabólico

Atualmente os probióticos não estão recomendado para o tratamento do síndrome metabólico devido à evidência limitada.⁽⁴⁹⁾

7. CONCLUSÃO

A estabilidade e a composição da flora intestinal têm um papel vital na modulação da mucosa intestinal e do sistema imunitário, na invasão por patógenos e no metabolismo. A colonização intestinal pelos microrganismos comensais é influenciada pelo tipo de parto, amamentação, sistema imunitário, genética, exposição ambiental e dieta. O microbioma tem sido sugerido como um importante alvo ou adjuvante terapêutico. Assim, os probióticos representam uma tentativa de corrigir a disbiose, tendo efeitos de natureza preventiva ou curativa. As estipes probióticas mais estudadas são o *Lactobacillus G*, *Bifidobacterium lactis* e *Sacharomyces boulardii*, salientando-se que os benefícios de uma estirpe não devem ser extrapolados para outras estirpes.

Em geral, os probióticos são considerados seguros quando usados em crianças saudáveis, devendo existir precaução no seu uso em doentes imunocomprometidos, recém-nascidos prematuros e em algumas lesões do trato gastrointestinal. Os casos de infecções sistêmicas decorrentes do uso de probióticos são raros, assim como o potencial de transferência de genes resistentes a antibióticos.

A suplementação com probióticos tem demonstrado eficácia na prevenção e tratamento de várias condições médicas, particularmente nas que envolvem o trato gastrointestinal. Conforme exposto na Tabela 3 (em anexo), as principais recomendações são: tratamento da gastroenterite aguda, profilaxia da diarreia associada ao uso de antibióticos, profilaxia e tratamento da cólica do lactente, tratamento de manutenção da colite ulcerosa e profilaxia do eczema atópico. Para além disso, os probióticos tem um papel promissor em doenças como enterocolite necrotizante, síndrome do intestino irritável, infecções respiratórias, entre outras. Por outro lado, há evidência insuficiente para o seu uso em entidades como obstipação, doença de Crohn, síndrome metabólico, entre outras.

A exploração dos mecanismos de ação do microbioma é fulcral para o entendimento do seu papel na fisiopatologia de várias doenças. Assim, investigação futura é necessária para a elaboração de recomendações definitivas do uso de probióticos, que incluam a estirpe específica, a dose e a duração do tratamento. De forma geral constata-se que existem poucos estudos realizados em crianças e que os que existem são heterogêneos no que diz respeito à metodologia de administração. Adicionalmente, o futuro da medicina metagenômica poderá permitir que os pacientes sejam testados quanto à sua composição microbiana para que os probióticos possam ser adaptados individualmente à doença que apresentam.⁽¹⁰⁾

Esta dissertação permitiu, de forma organizada e sucinta, reunir os dados mais importantes acerca do tema, concluindo que a investigação relacionada com os probióticos é recente e está em constante evolução.

BIBLIOGRAFIA

1. FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002;1–11.
2. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The Use of Probiotics in Pediatric Gastroenterology: A Review of the Literature and Recommendations by Latin-American Experts. *Pediatr Drugs*. 2015;17(3):199–216.
3. Houghteling PD, Walker WA. Why Is Initial Bacterial Colonization of the Intestine Important to Infants' and Children's Health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):294–307.
4. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(August 2014):506–14.
5. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(1):6–21.
6. Nieuwboer M, Brummer RJ, Guarner F, Morelli L, Cabana M, Claassen E. Safety of probiotics and synbiotics in children under 18 years of age. *Benef Microbes*. 2015;6(5):615–30.
7. Wang C, Yuki N. Intestinal Microbiota Profiles of Healthy Pre-School and School-Age Children and Effects of Probiotic Supplementation. *Ann Nutr Metab*. 2015;67:257–66.
8. May ME, So T-Y. Overview of Probiotics Use in the Pediatric Population. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53(13):1231–8.
9. Khurshid M, Aslam B, Nisar MA, Akbar R, Rahman H, Khan AA, et al. Bacterial munch for infants: potential pediatric therapeutic interventions of probiotics. *Future Microbiol*. 2015;10(11):1881–95.
10. Versalovic J. The human microbiome and probiotics: Implications for pediatrics. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(SUPPL.2):42–52.
11. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*. 2012;129(5):950–60.
12. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;360:512–9.
13. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom Knows Best: The Universality of Maternal Microbial Transmission. *PLoS Biol*. 2013;11(8):1–9.
14. Caffarelli C, Cardinale F, Povesi-Dascola C, Dodi I, Mastroilli V, Ricci G. Use of probiotics in pediatric infectious diseases. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;7210(October):1–19.
15. Korterink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, Tabbers MM, Hilbink M, Deckers-kocken JM. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2014;103:365–72.
16. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation. *Am Soc Nutr*. 2017;8(5):484–94.
17. Guarino A, Canani RB. Probiotics in Childhood Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(July):S1–2.

18. Robinson JL. Should pediatric infectious diseases physicians be proponents of probiotics? *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015;26(4):178–80.
19. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(2):238–50.
20. Szajewska H. What are the indications for using probiotics in children? *Arch Dis Child*. 2015;0:1–6.
21. Lin H, Hsu C, Chen H, Chung M, Hsu J, Lien R, et al. Oral Probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Preterm Infants : A. *Pediatrics*. 2008;122(4):693–700.
22. Strain RD, Dsm L, Rosander A, Connolly E, Roos S. Removal of Antibiotic Resistance Gene-Carrying Plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and Characterization of the. *Am Soc Microbiol*. 2008;74(19):6032–40.
23. Shanahan F. A Commentary on the Safety of Probiotics. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(4):869–76.
24. Guarino A, Guandalini S. Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. *JClinGastroenterol*. 2015;49:S37-45.
25. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio A Lo, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–52.
26. Sharif MR, Kashani HH, Ardakani AT, Kheirkhah D, Tabatabaei F, Sharif A. The Effect of a Yeast Probiotic on Acute Diarrhea in Children. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2016;
27. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, Cintoni J. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea : a randomized , placebo-controlled study. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007;96:538–41.
28. Corrêa NBO, Penna FJ, Lima FMLS, Nicoli JR, Filho L a P. Treatment of acute diarrhea with *Saccharomyces boulardii* in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(5):497–501.
29. Gutierrez-Castrellon P, Lopez-velazquez G, Diaz-garcia L, Jimenez-gutierrez C, Mancilla-ramirez J, Estevez- J, et al. Diarrhea in Preschool Children and *Lactobacillus reuteri* : A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2014;133:e904–9.
30. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis : the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(August):1079–87.
31. Wanke M, Szajewska H. Lack of an Effect of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Preventing Nosocomial Diarrhea in Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr*. 2012;161(1):40–43.e1.
32. Mcfarland L. Probiotics and Diarrhea. *Ann Nutr Metab*. 2010;57(suppl 1):10–1.
33. Shanahan F. The gut microbiota—a clinical perspective on lessons learned. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):609–14.

34. Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;(April):1–15.
35. Hempel S, Maher AR, Wang Z, Miles JN V, Shanman R, Johnsen B, et al. Probiotics for the Prevention and Treatment. *Clin Corner.* 2012;307(18):1959–69.
36. Johnston B, Goldenberg JZ, Vandvik, Per O. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic (Review). *Cochrane.* 2011;(12).
37. Goldenberg J. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*- associated diarrhea in adults and children (Review). *Cochrane.* 2013;(5).
38. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants (Review). *Cochrane.* 2014;9(3):584–671.
39. Marques WB, Toyama F, Mota R, Pereira F, Sá D, Esteves V, et al. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(1):18–24.
40. Tobin JM, Donath SJ. Probiotic Effects on Late-onset Sepsis in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2013;132(December):1055–62.
41. Olsen R, Schrøder M. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Neonatology.* 2016;109:105–12.
42. Baucells BJ, Hally MM, Sánchez ATÁ, Aloy JF. Asociaciones de probióticos para la prevención de la enterocolitis necrosante y la reducción de la sepsis tardía y la mortalidad neonatal en recién nacidos pretérmino de menos de 1 500 g: una revisión. *An Pediatr.* 2015;1–9.
43. Szajewska H, Dryl R. Probiotics for the Management of Infantile Colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63 Suppl 1(July):S22-4.
44. Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, Vos WM De. Intestinal Microbiota of Infants With Colic: Development and Specific Signatures. *Pediatrics.* 2013;131(2).
45. Schreck Bird A. Probiotics for the Treatment of Infantile Colic: A Systematic Review. *J Pharm Pract.* 2016;1:1–9.
46. Urbanska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr.* 2014;173:1327–37.
47. Indrio F, Di Mauro A. Prophylactic Use of a Probiotic in the Prevention of Colic, Regurgitation, and Functional Constipation A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2015;168(3):228–33.
48. Koppen IJN, Benninga MA, Tabbers MM. Is There A Role for Pre-, Pro- and Synbiotics in the Treatment of Functional Constipation in Children? A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(July):27–35.
49. Weber TK, Polanco I. Gastrointestinal microbiota and some children diseases: A review. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:1–12.
50. Sadeghzadeh M, Rabieefar A, Khoshnevisasl P, Mousavinasab N, Eftekhari K. The Effect of Probiotics on Childhood Constipation: A Randomized Controlled Double Blind Clinical Trial. *Int J Pediatr s.* 2014;2014:2–6.

51. Guandalini S. Are probiotics or prebiotics useful in pediatric irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease? *Front Med*. 2014;1(August):1–6.
52. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN. Effect of a Probiotic Preparation (VSL#3) on Induction and Maintenance of Remission in Children With Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:437–43.
53. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO / ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2014;1–29.
54. Giannetti E, Staiano A. Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: Clinical Data in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(July):25–6.
55. Guandalini S, Magazzu G, Chiaro A, Balestra L, Guandalini S, Magazzu G, et al. VSL#3 Improves Symptoms in Children With Irritable Bowel Syndrome: A Multicenter, Randomizes, Placebo-Controlled, Double-Blind, Crossover Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):24–30.
56. Giannetti E, Maglione M, Alessandrella A, Strisciuglio C, De Giovanni D, Campanozzi A, et al. A Mixture of 3 Bifidobacteria Decreases Abdominal Pain and Improves the Quality of Life in Children With Irritable Bowel Syndrome: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):e5.
57. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1302–10.
58. Pacifico L, Osborn JF, Bonci E, Romaggioli S, Baldini R, Chiesa C. Probiotics for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol*. 2014;20(3):673–83.
59. LU M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016;(Ci):1–26.
60. Szajewska H, Horvath A, Ko M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1237–46.
61. Girbovan A, Sur G, Samasca G, Lupan I. Dysbiosis a risk factor for celiac disease. *Med Microbiol Immunol*. 2017;
62. Shahzadi N, Almas Hashmi M, Bahawal S. Celiac Disease; Efficacy of Probiotics in Children. *Prof Med J*. 2016;23(7):807–11.
63. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr*. 2014;112:30–40.
64. Wei G, Tian N, Valery AC, Zhong Y, Schuppan D, Helmerhorst EJ, et al. Identification of Pseudolysin (IasB) as an Acidutic Gluten-Degrading Enzyme with High Therapeutic Potencial of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):899–908.
65. Constanzo M, Amoroso A, Canani RB. Gut Microbiota as a Target for Food Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(July):11–3.
66. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al.

World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):4.

67. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70:1356–71.
68. Fiocchi A, Pecora V. Probiotics, Prebiotics & Food allergy Prevention: Clinical Data in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(July):14–7.
69. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Forno E. Probiotic Administration in Early Life, Atopy, and Asthma : A Meta-analysis of Clinical Trials. *Pediatrics.* 2013;3:e666–76.
70. Zajac A, Adams A, Turner J. A Systematic Review and Meta-analysis of Probiotics for the Treatment of Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;5(6):524–32.
71. Koletzko S. Probiotics and Prebiotics for Prevention of Food Allergy: Indications and Recommendations by Societies and Institutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(July):9–10.
72. Lee JW. Antibiotics and Probiotics Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infection in Children. *Child Kidney Dis.* 2016;242:1–5.
73. Lee SJ, Cha J, Lee JW. Probiotics prophylaxis in pyelonephritis infants with normal urinary tracts. *World J Pediatr.* 2016;(April):1–5.
74. Lee SJ, Shim YH, Cho SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1315–20.
75. Ananthan A, Balasubramanian H, Rao S, Patole S. Probiotic supplementation in children with cystic fibrosis—a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2016;
76. Bruzzese E, Raia V, Immacolata M, Volpicelli M, Marco G De, Maiuri L, et al. Effect of *Lactobacillus GG* supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis : A pilot study. *Clin Nutr.* 2007;26:322–8.
77. Santagati M, Scillato M, Patane F, Aiello C, Stefani S. Bacteriocin-producing oral streptococci and inhibition of respiratory pathogens. *Immunol Med Microbiol.* 2012;1–9.
78. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, Reifer C, Arthur C. Probiotic Effects on Cold and Influenza-Like Symptom Incidence and Duration in Children. *Pediatrics.* 2014;e172–9.
79. Kumpu M, Kekkonen RA, Kautiainen H, Ja S. Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus GG* and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(February):1020–3.
80. Araujo GV, Junior DO. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(5):413–27.
81. Banupriya B, Biswal N, Srinivasaraghavan R, Narayanan P, Mandal J. Probiotic prophylaxis to prevent ventilator associated pneumonia (VAP) in children on mechanical ventilation: an open-label randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2015;
82. Ozen M, Kocabas Sandal G, Dinleyici EC, M. O, G.K. S, E.C. D, et al. Probiotics for the prevention of pediatric upper respiratory tract infections: a systematic review.

Expert Opin Biol Ther. 2015;15(1):9–20.

83. Miloh T. Probiotics in pediatric liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(December):S33–6.
84. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(11):1276–85.
85. Putignani L, Alisi A. Pediatric NAFLD: the Future role of Patient-Tailored Probiotics Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(July):6–8.
86. Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, Keikha M, Kelishadi R. Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(3):413–7.
87. Oncel MY, Arayici S, Sari FN, Simsek GK, Yurttutan S, Erdeve O, et al. Comparison of *Lactobacillus reuteri* and nystatin prophylaxis on *Candida* colonization and infection in very low birth weight infants. *J Matern Neonatal Med*. 2014;7058:1–5.
88. Kumar S, Bansal A, Chakrabarti A, Singhi S. Evaluation of Efficacy of Probiotics in Prevention of *Candida* Colonization in a PICU- A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care*. 2013;41(9):565–72.
89. Kumar S, Singhi S. Role of probiotics in prevention of *Candida* infection in critically ill children. *Mycoses*. 2013;56(3):204–11.
90. Andreassen AS, Larsen N, Pedersen-skovsgaard T, Berg RMG, Møller K, Svendsen KD, et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br J Nutr*. 2010;104:1831–8.
91. Borchers A. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol*. 2009;44:26–46.
92. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D. European Society for Paediatric Gastroenterology , Hepatology , and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;619–21.
93. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, Curtis M De, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Paediatric. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85–91.
94. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(3):340–61.

ANEXOS

Tabela 3- Recomendações para uso de Probióticos em Idade Pediátrica

Doença	Benefícios	Exemplos de probióticos:	Ref.
Gastroenterite Aguda	Redução da duração da diarreia em 24 horas	ESPGHAN: Forte recomendação: LGG (10^{10} UFC/d 5-7d) e <i>S. boulardii</i> (250-750 mg/dia 5-7d) Fracamente recomendada: <i>L. reuteri</i> DSM 17938 e <i>L. acidophilus</i> B	(25)
Diarreia Nosocomial	Diminui o risco	LGG	(24,30)
Diarreia Associada ao uso de Antibióticos	Diminui o risco	LGG e <i>L. boulardii</i> (doses superiores a 10^5 UFC/d)	(24,37)
Enterocolite Necrotizante	Diminui o risco e a mortalidade em prematuros	Sem indicação clara de estirpe recomendada.	(38)
Cólica do Lactente	Diminui o tempo de choro	<i>L. reuteri</i> DSM 17938 (leite materno; 10^8 UFC/dia)	(2,43)
Obstipação	Evidência insuficiente	-----	(48)
Colite Ulcerosa	Indução da remissão como adjuvante do tratamento padrão	ESPGHAN/ECCO: <i>E. coli</i> Nissle 1917; VSL#3	(94)
Doença de Crohn	Evidência insuficiente	-----	(53)
Síndrome do Intestino Irritável	Diminuição da intensidade da dor abdominal	Promissor: LGG; VSL#3	(54,55)
Infeção por <i>H. pylori</i>	Diminuição do risco de efeitos laterais e aumento da taxa de erradicação	Promissor: <i>S. boulardii</i>	(60)
Doença Celíaca	Evidência Insuficiente	-----	(49)
Alergias	Diminuição do risco de eczema atópico em população de alto risco	Promissor: LGG	(66)
Infeção do Trato Urinário	Diminuição da recorrência	Promissor: <i>Lactobacillus</i>	(72,73)
Fibrose Cística	Melhoria sintomas gastrointestinais, diminuição da inflamação e das exacerbações pulmonares	Promissor: LGG; <i>L. reuteri</i>	(75)
Infeção do Trato Respiratório	Diminuição da severidade e recorrência	Promissor: LGG; <i>L. reuteri</i>	(80)
Esteatose Hepática Não Alcoólica	Evidência Insuficiente	-----	(85,86)
Candidíase	Evidência Insuficiente	-----	(89)
Síndrome Metabólico	Evidência Insuficiente	-----	(49)